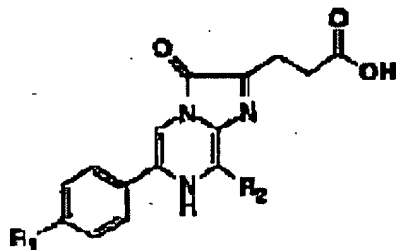


PatentWeb
HomeEdit
SearchReturn to
Patent List

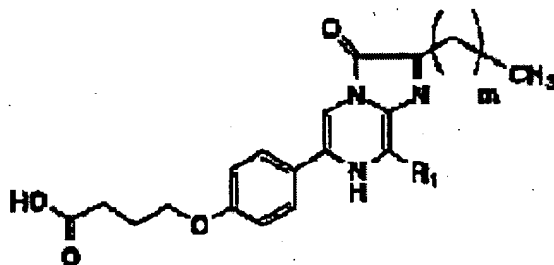
Help

☒ Include in patent order**MicroPatent® Worldwide PatSearch:** Record 1 of 1

Reference: 72021-49563 - Alexander



I



II

Family Lookup

JP10077286

LUMINESCENT CYCLODEXTRIN DERIVATIVE AND ITS PRODUCTION

NIPPON SHOKUHIN KAKO CO LTD

Inventor(s): ;TERANISHI KATSUTOMO ;KOMODA JUNKO ;HISAMATSU
MAKOTO ;YAMADA TETSUYA

Application No. 08235584 , Filed 19960905 , Published 19980324

Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a novel luminescent compound which comprises a luminescent specific cyclodextrin derivative and can be expected to be utilized as light emission device, for example,

light emission sensor in the technology field or in the analyses of living body components in the biochemical field.

SOLUTION: This novel luminescent compound is represented by formula I [R_1 is H, a 1-6C alkyl, a 1-6C alkoxy; R_2 is H, (substituted) 1-6C alkyl] or a novel luminescent cyclodextrin derivative which is prepared by bonding the compound of formula I to 6- aminodeoxyamino-cyclodextrin through the amide bond formed with the carboxyl group in the luminescent compound and the amino group in the amino dextrin. This luminescent compound and dextrin can be expected to used as a light emission device such as an emission sensor in the technologic field and in the analyses of living body components in the biochemical field. These compounds are prepared by dehydration condensation of a compound of formula I or II (or their salts) with 6- monodeoxyaminocyclodextrin.

Int'l Class: C07D48704 C08B03716

MicroPatent Reference Number: 000110330

COPYRIGHT: (C) 1998 JPO



PatentWeb
Home



Edit
Search



Return to
Patent List



Help

For further information, please contact:
[Technical Support](#) | [Billing](#) | [Sales](#) | [General Information](#)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-77286

(43) 公開日 平成10年(1998) 3月24日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 487/04	1 4 4		C 0 7 D 487/04	1 4 4
C 0 8 B 37/16			C 0 8 B 37/16	

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 17 頁)

(21) 出願番号 特願平8-235584

(22) 出願日 平成 8 年(1996) 9 月 5 日

特許法第30条第1項適用申請有り 平成 8 年 3 月 5 日
社団法人日本農芸化学会発行の「日本農芸化学会誌 第
70巻臨時増刊号」に発表

(71) 出願人 000231453

日本食品化工株式会社

東京都渋谷区千駄ヶ谷 5 丁目33番 8 号

(72) 発明者 寺西 克倫

三重県津市白塚町3504-1

(72) 発明者 菰田 淳子

愛知県名古屋市緑区滝水一丁目103

(72) 発明者 久松 眞

三重県津市観音町448-27

(72) 発明者 山田 哲也

愛知県西春日井郡師勝町鹿田660

(74) 代理人 弁理士 塩澤 寿夫 (外 1 名)

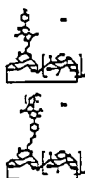
(54) 【発明の名称】 発光性シクロデキストリン誘導体及びその製造方法

(57) 【要約】

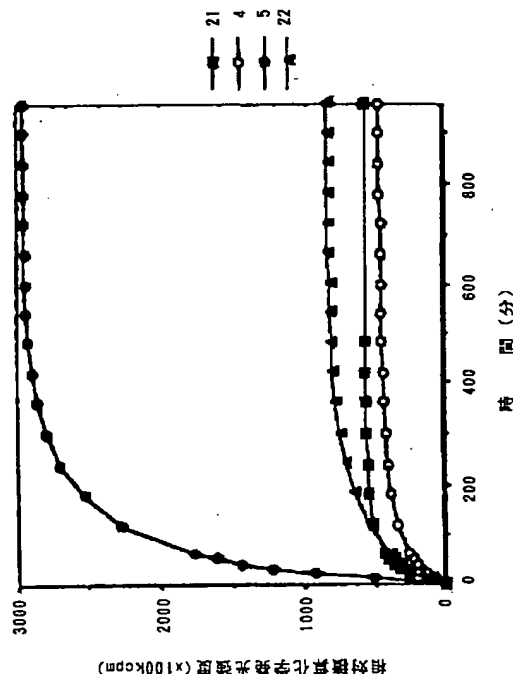
【課題】 発光活性を有するシクロデキストリン誘導体の提供。

【解決手段】 下記式 (III) 又は (IV) で表されるシクロデキストリン誘導体およびその塩。

【化 1】



(式 (III) 中、 R_1 は水素、炭素数 1~6 のアルキル基または炭素数 1~6 のアルコキシ基を表し、 R_2 は水素、炭素数 1~6 のアルキル基または置換基を有する炭素数 1~6 のアルキル基を表し、式 (IV) 中、 R_1 は水素、炭素数 1~6 のアルキル基または置換基を有する炭素数 1~6 のアルキル基を表し、 m は 0 から 5 の整数を表し、 n は 6、7 または 8 の整数を表す。)

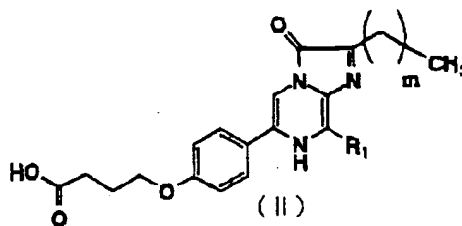
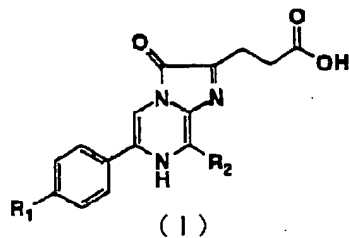


【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記式(I)又は(II)で表される化合

物またはその塩。

【化1】



(式(I)中、 R_1 は水素、炭素数1～6のアルキル基または炭素数1～6のアルコシル基を表し、 R_2 は水素、炭素数1～6のアルキル基または置換基を有する炭素数1～6のアルキル基を表し、式(II)中、 R_1 は水素、炭素数1～6のアルキル基または置換基を有する炭素数1～6のアルキル基を表し、 m は0から5の整数を表す。)

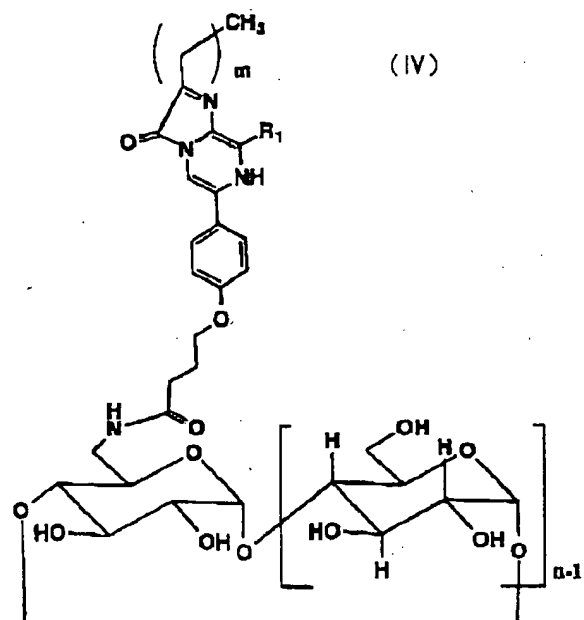
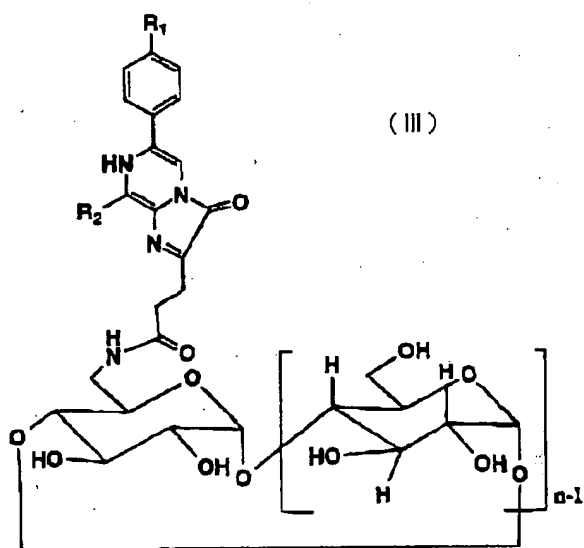
【請求項2】 式(I)中、 R_1 を表すアルキル基がメチルまたはエチルであり、 R_2 を表すアルコシル基がメトキシまたはエトキシであり、 R_2 を表すアルキル基

がメチルまたはエチルであり、 R_2 を表す置換基を有するアルキル基がベンジルであり、式(II)中、 R_1 を表すアルキル基がメチルまたはエチルであり、 R_1 を表す置換基を有するアルキル基がベンジルである請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 金属塩または付加塩である請求項1または2に記載の化合物の塩。

【請求項4】 下記式(III)又は(IV)で表されるシクロデキストリン誘導体およびその塩。

【化2】



(式(III)中、 R_1 は水素、炭素数1～6のアルキル基または炭素数1～6のアルコキシル基を表し、 R_2 は水素、炭素数1～6のアルキル基または置換基を有する炭素数1～6のアルキル基を表し、式(IV)中、 R_1 は水素、炭素数1～6のアルキル基または置換基を有する炭素数1～6のアルキル基を表し、 m は0から5の整数を表し、 n は6、7または8の整数を表す。)

【請求項5】 式(III)中、 R_1 を表すアルキル基がメチルまたはエチルであり、 R_2 を表すアルコキシル基がメトキシまたはエトキシであり、 R_2 を表すアルキル基がメチルまたはエチルであり、 R_2 を表す置換基を有するアルキル基がベンジルであり、式(IV)中、 R_1 を表すアルキル基がメチルまたはエチルであり、 R_1 を表す

置換基を有するアルキル基がベンジルである請求項4に記載のシクロデキストリン誘導体およびその塩。

【請求項6】 金属塩または付加塩である請求項4または5に記載のシクロデキストリン誘導体の塩。

【請求項7】 請求項1に記載の式(I)又は(II)で表される化合物またはその塩と、6-モノデオキシアミノシクロデキストリンとを脱水縮合することを特徴とする請求項4～6のいずれか1項に記載のシクロデキストリン誘導体またはその塩の製造方法。

【請求項8】 6-モノデオキシアミノシクロデキストリンが α -6-モノデオキシアミノシクロデキストリン、 β -6-モノデオキシアミノシクロデキストリン、または γ -6-モノデオキシアミノシクロデキストリン

である請求項7に記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、発光性を有する新規なシクロデキストリン誘導体、およびシクロデキストリンに発光性を付与する新規な発光性化合物に関する。さらに本発明は、上記シクロデキストリン誘導体の製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】シクロデキストリンはD(+)-グルコピラノース単位からなる α -1,4結合の環状オリゴ糖である。シクロデキストリンおよびその誘導体は、その環状構造に由来する空孔内の疎水的性質を有し、疎水的化合物に対する包接能を有する。そのため各産業分野での利用が盛んに行われている。例えば食品分野においてはフレーバーを持続させる食品添加剤として、また、製薬分野においては薬品の安定化、薬品の投与法の改善、薬品の吸収性の改善剤として、工学分野ではポリマー材料として、さまざまな利用が行われている。また、シクロデキストリンの物性を改変する目的で種々の修飾を施すことが行われてきている。ところで、シクロデキストリンは

種々の化合物を包接することが知られており、化学発光性を有する化合物についての包接についても報告がある〔例えば、Y.Toya: Nippon Nogeikagaku Kaishi, 66, 742-747(1992)〕。しかし、シクロデキストリン自身に発光性を付与したシクロデキストリン誘導体はこれまでに報告された例がない。化学発光性を有するシクロデキストリン誘導体は、工学分野での発光デバイスとしての利用が考えられ、例えば発光センサーへの利用がある。また、生物化学的には生体成分の分析等での利用が期待される。

【0003】

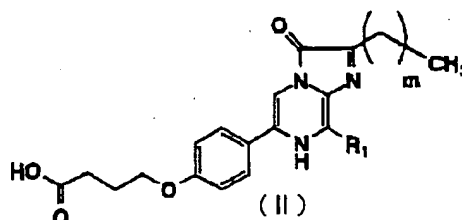
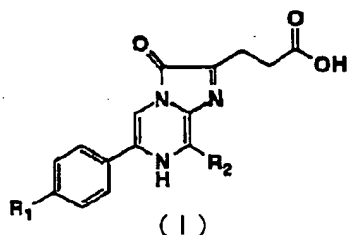
【発明が解決しようとする課題】そこで本発明の目的は、発光活性を有するシクロデキストリン誘導体及びこのような誘導体を合成するための中間体となる化学発光性を有する化合物を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明は、下記式(I)又は(II)で表される化合物に関する。

【0005】

【化3】



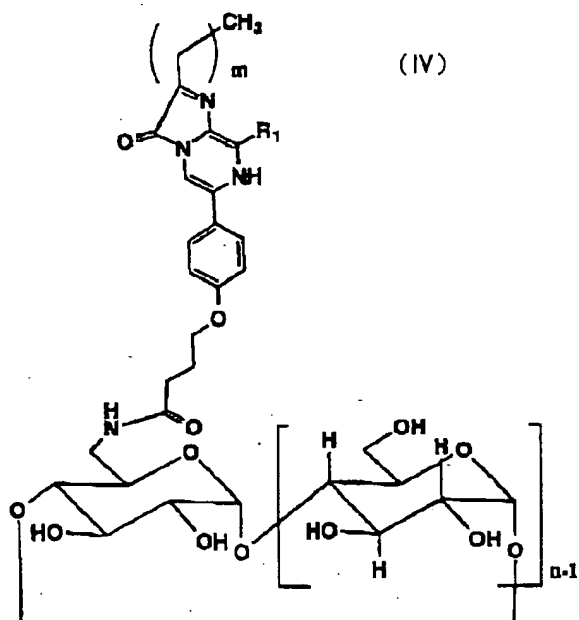
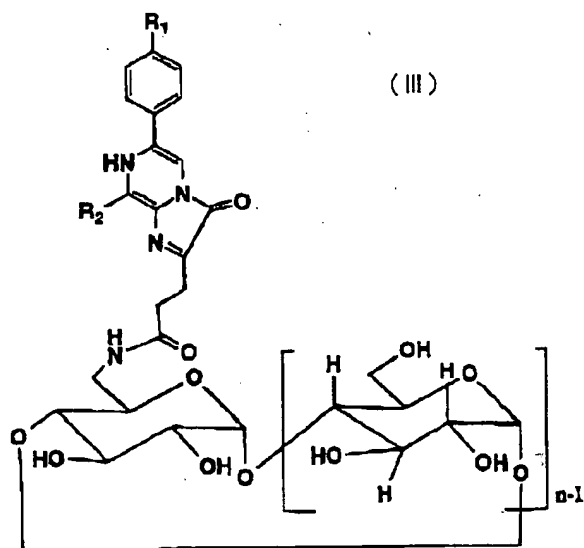
【0006】(式(I)中、 R_1 は水素、炭素数1～6のアルキル基または炭素数1～6のアルコキシル基を表し、 R_2 は水素、炭素数1～6のアルキル基または置換基を有する炭素数1～6のアルキル基を表し、式(II)中、 R_1 は水素、炭素数1～6のアルキル基または置換基を有する炭素数1～6のアルキル基を表し、 m は0か

ら5の整数を表す。)

【0007】さらに本発明は、下記式(III)又は(IV)で表されるシクロデキストリン誘導体およびその塩に関する。

【0008】

【化4】



【0009】(式(III)中、 R_1 は水素、炭素数1～6のアルキル基または炭素数1～6のアルコキシル基を表し、 R_2 は水素、炭素数1～6のアルキル基または置換基を有する炭素数1～6のアルキル基を表し、式(IV)中、 R_1 は水素、炭素数1～6のアルキル基または置換基を有する炭素数1～6のアルキル基を表し、 m は0から5の整数を表し、 n は6、7または8の整数を表す。)

【0010】また本発明は、上記式(I)又は(II)で表される化合物またはその塩と、6-モノデオキシアミノシクロデキストリンとを脱水縮合することを特徴とする式(III)又は(IV)で表されるシクロデキストリン誘導体またはその塩の製造方法に関する。

【0011】

【発明の実施の態様】以下本発明について説明する。

式(I)及び(II)で表される化合物

式(I)及び(II)で表される化合物は、発光活性を有するシクロデキストリン誘導体を合成するための中間体となる化学発光性を有する化合物である。式(I)中、 R_1 を表すアルキル基は、例えば、メチルまたはエチルである。 R_1 を表すアルコキシル基は、例えば、メトキシまたはエトキシである。 R_2 を表すアルキル基は、例えば、メチルまたはエチルである。 R_2 を表す置換基を有するアルキル基は、例えば、ベンジルである。式(II)中、 R_1 を表すアルキル基は、例えば、メチルまたはエチルである。 R_1 を表す置換基を有するアルキル基

は、例えば、ベンジルである。mは0～5の整数であるが、好ましくは、0～2の整数である。

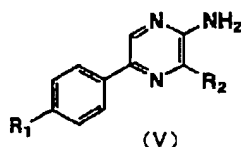
【0012】上記本発明の化合物の塩は、例えば、金属塩または付加塩である。式(I)又は(II)で表される化合物は、安定性を向上させるため塩を形成しても良く、金属塩としては、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム等のアルカリ金属塩、マグネシウム、カルシウム、バリウム等のアルカリ土類金属、その他、アルミニウム等との金属塩を挙げることができる。また付加塩としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、ギ酸、酢酸、クエン酸、乳酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸等の酸との付加塩が挙げられる。これらの塩は公知の方法により遊離の本発明の化合物より製造でき、或は相互に変換することができる。

【0013】式(I)の化合物の合成

式(I)で表される化合物は、式(V)に示される化合物を出発原料として合成できる。式(V)に示される化合物は、既知の方法(Kishi, Y.; Tanino, H.; Goto, T. Tetrahedron Lett., 1972, 2747-2748.)で得られる。式(V)に示される化合物と2-ケトグルタル酸を、還元処理により、還元縮合させ、ジカルボン酸アミノピラジン誘導体を得る。次いでこのジカルボン酸アミノピラジン誘導体を酸性条件下、閉環脱水を行うことにより、式(I)で示されるイミダゾピラジノン誘導体を得ることができる。

【0014】

【化5】

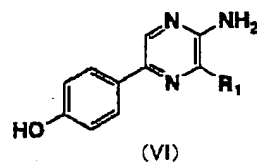


【0015】式(II)の化合物の合成

式(II)で表される化合物は、式(VI)に示される化合物を出発原料として合成できる。式(VI)に示される化合物は既知の方法(Kishi, Y.; Tanino, H.; Goto, T. Tetrahedron Lett., 1972, 2747-2748.)で得られる。式(VI)に示される化合物を水素化ナトリウムを反応させた後、エチル-4-ブロモ-n-ブチレートと反応させ、エチル-4-ブロモ-n-ブチレートのブロモ原子を式(VI)の化合物のフェノールと置換させる。その後、酸性条件下、各種の2-ケト酸と反応させることにより式(II)で示されるイミダゾピラジノンカルボン酸体を得ることができる。

【0016】

【化6】



【0017】式(III)及び式(IV)のシクロデキストリン誘導体

本発明において、シクロデキストリンとは、 α -シクロデキストリン(n=6)、 β -シクロデキストリン(n=7)、 γ -シクロデキストリン(n=8)をいう。但し、式(III)及び式(IV)のシクロデキストリン誘導体は、シクロデキストリンを構成するD(+)-グルコピラノース単位の6位のアミノ基と式(I)又は式(II)で表される化合物とのアミド結合による製造されるものであるから、他の位置に反応に関与しないいずれの置換基が存在していても、合成上、支障はない。

【0018】(III)中、 R_1 を表すアルキル基は、例えば、メチルまたはエチルである。 R_1 を表すアルコキシル基は、例えば、メトキシまたはエトキシである。 R_2 を表すアルキル基は、例えば、メチルまたはエチルである。 R_2 を表す置換基を有するアルキル基は、例えば、ベンジルである。式(IV)中、 R_1 を表すアルキル基は、例えば、メチルまたはエチルである。 R_1 を表す置換基を有するアルキル基は、例えば、ベンジルである。mは0～5の整数であるが、好ましくは、0～2の整数である。

【0019】シクロデキストリン誘導体の塩は、例えば、金属塩または付加塩である。式(III)又は(IV)で表されるシクロデキストリン誘導体は、安定性を向上させるため塩を形成しても良く、金属塩としては、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム等のアルカリ金属塩、マグネシウム、カルシウム、バリウム等のアルカリ土類金属、その他、アルミニウム等との金属塩を挙げることができる。また付加塩としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、ギ酸、酢酸、クエン酸、乳酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸等の酸との付加塩が挙げられる。これらの塩は公知の方法により遊離の本発明のシクロデキストリン誘導体より製造でき、或は相互に変換することができる。

【0020】シクロデキストリン誘導体の製造法

前記式(I)又は(II)で示される化合物のカルボン酸部分と、既知の方法(例えばK.Hamasaki, H.Ikeda, A.Namura, A.Ueno, F.Toda, I.Suzuki, T.Osa, J.Am.Chem.Soc., 115, 5035-5040 (1993))で得られる α -6-モノデオキシアミノシクロデキストリン、 β -6-モノデオキシアミノシクロデキストリン、または γ -6-モノデオキシアミノシクロデキストリン等の6-モノデオキシアミノシクロデキストリンのアミン部分とを脱水縮合剤を用い、アミド結合させる。これにより、式(III)および(IV)で表される発光性のシクロデキストリン誘導体を得

ることができる。アミンとカルボン酸との結合方法としては、ペプチド結合で繋ぎ合われている活性エステルとの縮合反応並びにイソシアネートまたはイソチオシアネート等との反応等が挙げられる。得られた誘導体は、クロマトグラフィー、結晶化等の通常手段により精製することができる。

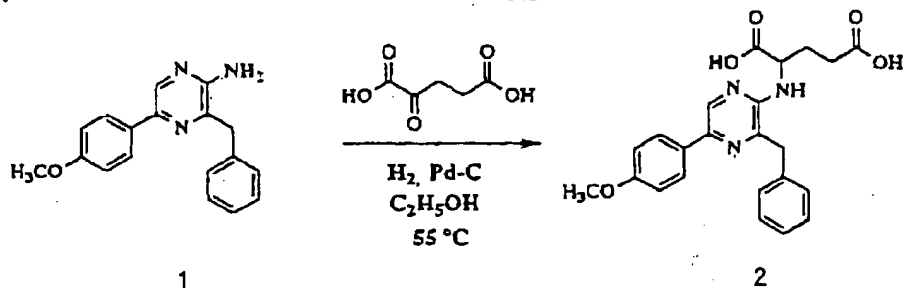
【0021】

【実施例】以下、実施例を挙げ、本発明を更に詳細に説明する。

実施例1

【0022】

【化7】



【0023】アミノピラジン体1 (4.00g, 0.0137mol)、2-ケトグルタル酸(4.00g, 0.0274mol)をエタノールに溶解し、5%-Pd-C(1.60g)を添加し、水素気流下55°Cで5時間反応させた。セライト(細)でPd-Cを濾別し、濾液を減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(3%メタノール/塩化メチレン)にて精製し、収率66%でジカルボン酸体2(3.82g)の黄色結晶を得た。

収率 66%

mp 166-167°C (プリズム晶: メタノール、塩化メチレン)

UV (MeOH) λ max nm (ϵ) 351 (10200); 286 (24530)

IR (KBr) 3400, 3050, 2900, 1725, 1700, 1610, 1570, 1500, 1445, 1380, 1290, 1255, 1220, 1185 cm^{-1}

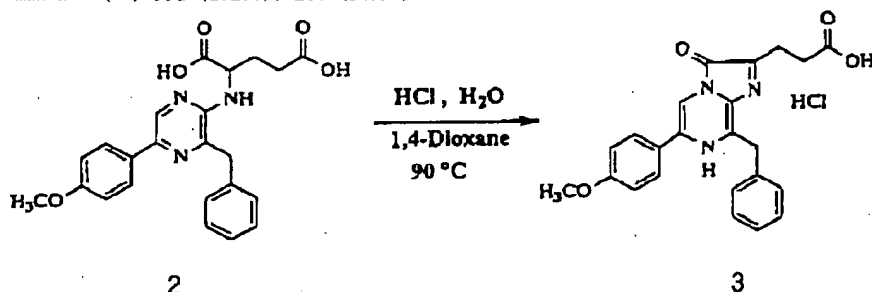
^1H NMR (CD_3OD) δ (J)=1.90-2.30 (4H m CH_2CH_2), 3.83 (3H s CH_3), 4.20 (2H s CH_2), 4.50-4.60 (1H m CHC H_2), 6.97 (2H d ph), 7.18-7.40 (5H m ph), 7.81 (2H d ph), 8.30 (1H s CH)

SIMS m/z 422 $[\text{M}+1]^+$

実施例2

【0024】

【化8】



【0025】化合物2 (4.00g 0.00951mol) に、1,4-ジオキサン、10% HCl、水を加え 100°C に保ち 3 時間還流を行い、精製した結晶を濾別し、収率91%でカルボン酸体塩酸塩3 (3.85g)の黄色結晶を得た。

収率 91%

mp 154-156°C (プリズム晶: 1,4-ジオキサン、水)

UV (MeOH) λ max nm (ϵ) 432 (9120), 351 (5440), 260 (24550)

IR (KBr) 2750, 2500, 1700, 1650, 1580, 1490, 1250,

1170 cm^{-1}

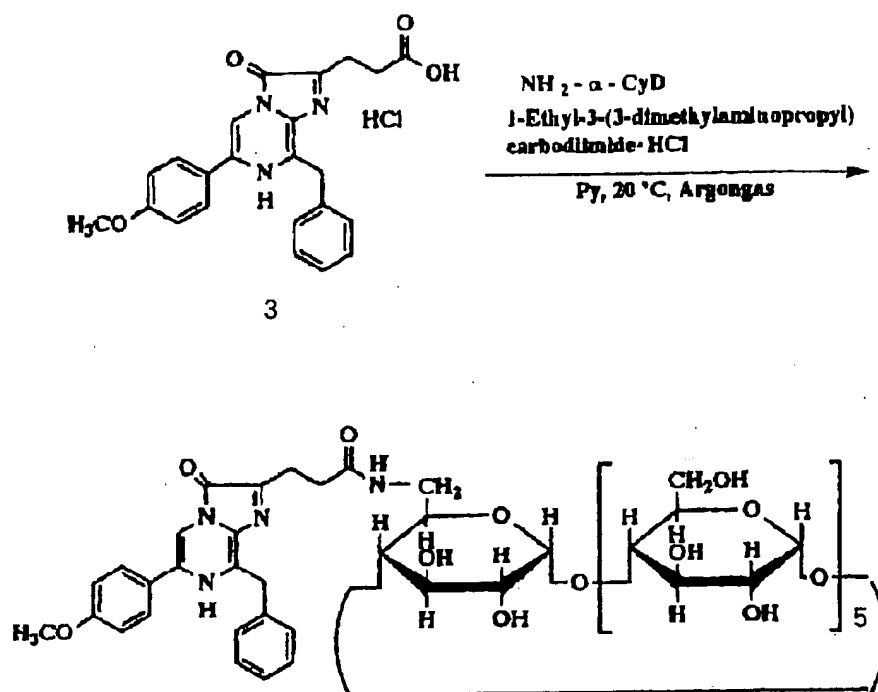
^1H NMR (CD_3OD) δ (J)=2.70-3.00 (4H m CH_2CH_2), 3.83 (3H s CH_3), 4.56 (2H s CH_2), 7.05 (2H d 9 ph), 7.15-7.50 (5H m ph), 7.80 (2H d 9 ph), 8.36 (1H s CH)

SIMS m/z 404 $[\text{M}-(\text{HCl})+1]^+$

実施例3

【0026】

【化9】



【0027】化合物3 (0.0500g 0.000114mol)に、 NH_2 - α -CyD (0.220g, 0.000227mol)、縮合剤として1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド・HCl (0.173g 0.000909mol)をフラスコに入れ液体窒素で冷却し、ピリジン(2.00ml)を添加した後、脱気を行い0℃で14時間反応を行った。ピリジンを濃縮し、塩化メチレン／水で分液した後、水層を減圧濃縮し、HPLC (Chromatorex BU0005MT 100% H_2O -100% CH_3CN)によりシクロデキストリン誘導体4 (0.0395g)の黄色結晶を26%の収率で得た。

収率 26%

mp 158℃ (decomp.) (プリズム晶：アセトニトリル、水)

UV (1/30 pH 8.3 phosphate) λ max nm (ϵ) 405 (4300), 351 (4400), 265 (17500)

IR (KBr) 3400, 1640, 1505, 1250, 1155, 1080, 1030 cm^{-1}

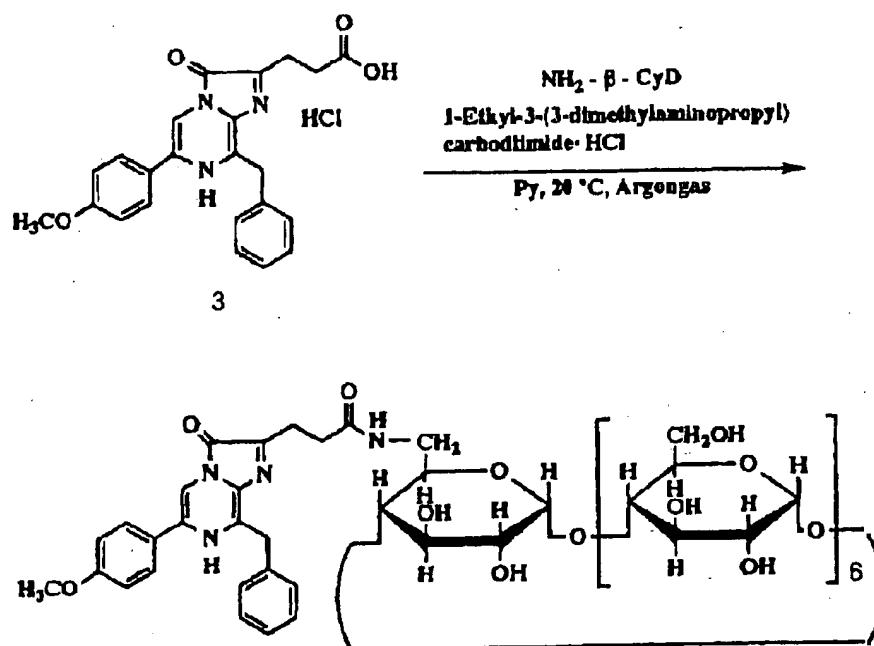
^1H NMR (D_2O) δ (J)=2.60-5.4 (42H m CyD CH_2CH_2 , C H_2), 3.90 (3H s OCH_3), 7.13 (2H d 9 ph), 7.20-7.60 (5H m ph), 7.18 (2H d 9 ph), 8.10-8.20 (1H s br C H)

FABMS m/z 1357 [$\text{M}+1$] $^+$

実施例4

【0028】

【化10】



5

【0029】化合物3 (0.0500g 0.000114mol)、 $\text{NH}_2 - \beta$ CyD (0.258g, 0.000227mol)、縮合剤として1-エチル1-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド・HCl (0.173g 0.000909mol)をフラスコに入れ液体窒素で冷却し、ピリジン(2.00ml)を添加した後、脱気し0°Cで12時間反応を行った。ピリジンを濃縮し、塩化メチレン/水で分液した後、水層を減圧濃縮し、HPLC (Chromatorex BU0005MT 5.0ml/min 100% H_2O -100% CH_3CN)によりシクロデキストリン誘導体5 (0.0271g)の黄色結晶を16%の収率で得た。

収率 16%

mp 191°C (decomp.) (プリズム晶: アセトニトリル、水)

UV (1/30 pH 8.3 phosphate) λ max nm (ϵ) 403 (4300), 351 (4800), 267 (15500)

IR (KBr) 3400, 2950, 1640, 1510, 1250, 1155, 1080, 1030 cm^{-1}

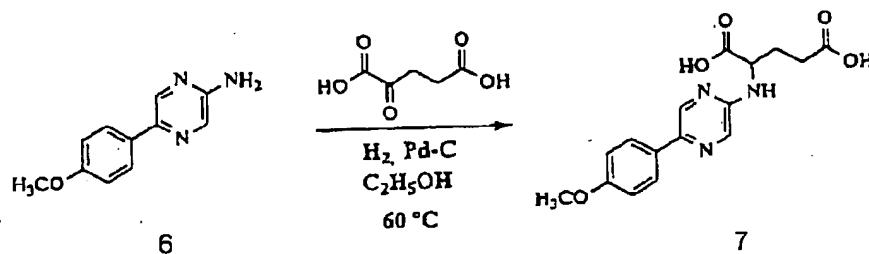
^1H NMR (D_2O with 1N TFA 10 μl) δ (J)=2.50-5.30 (55H m CyD CH_2CH_2 , CH_2), 3.91 (3H s OCH_3), 7.11 (2H d 9 ph), 7.30-7.60 (5H m ph), 7.79 (2H d 9 ph), 8.20 (1H CH)

FABMS m/z 1519

実施例5

【0030】

【化11】



6

7

【0031】化合物6 (5.00g, 0.0248mol)および2-ケトグルタル酸(7.26g, 0.0496mol)をエタノール100mlに懸濁しPd-C(2.00g)を加え、水素気流下、60°Cで5時間反応を行った。セライト(細)でPd-Cを汜別し濃縮後、メタノールより結晶化を行い、30%の収率でジカルボン酸体7 (2.45g)のレモン色結晶を得た。

収率 30%

mp 190-191°C (プリズム晶: メタノール、酢酸エチル)

UV (MeOH) λ max nm (ϵ) 354 (7580), 285 (26710)

IR (KBr) 3400, 3050, 1740, 1600, 1500, 1280, 1260, 1160, 1030 cm^{-1}

^1H NMR (CD_3OD) δ (J)=1.80-2.70 (4H m CH_2CH_2), 3.77 (3H s CH_3), 4.40-4.70 (1H m CHCH_2), 6.92 (2H d 9 ph), 7.81 (2H d 9 ph), 7.99 (1H d 9 ph), 8.30 (1H

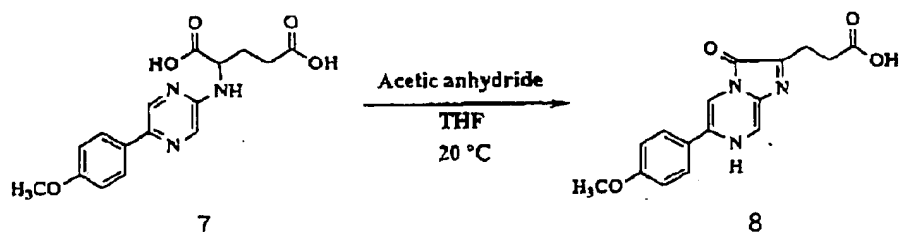
s CH)

SIMS m/z 332 [M+1]⁺

実施例6

【0032】

【化12】



【0033】化合物7 (1.00g, 0.00302mol) をテトラヒドロフラン(60.00ml) に溶解し、1N無水酢酸テトラヒドロフラン溶液(4.52ml, 0.00453mol) を添加し室温で3日間反応させた。析出した結晶を濾出し収率30% でカルボン酸体8 (0.281g) の黄色結晶を得た。

収率 30%

mp 213°C (decomp.) (プリズム晶：無水酢酸、テトラヒドロフラン)

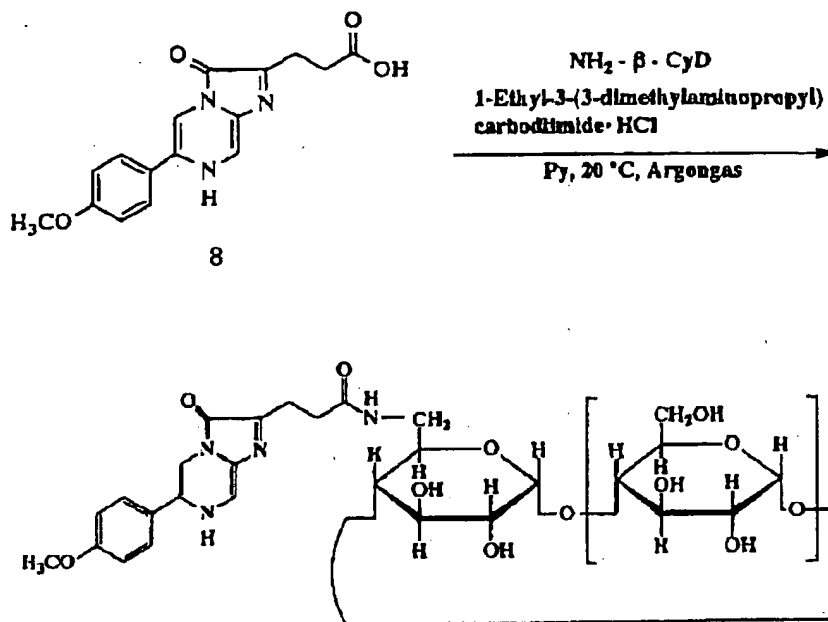
UV (MeOH) λ max nm (ε) 431 (6900), 356 (4810), 264 (18800)

IR (KBr) 3400, 3050, 2700, 1590, 1610, 1560, 1510, 1440, 1400, 1320, 1280, 1260, 1245, 1130 cm⁻¹¹H NMR (CD₃OD) δ (J)=2.83 (2H t 8 CH₂), 3.12 (2H t 8 CH₂), 3.87 (3H s OCH₃), 7.07 (2H d 9 ph), 7.62 (2H d 8 ph), 7.83 (1H s CH), 7.80-8.00 (1H mCH)SIMS m/z 314 [M+1]⁺

実施例7

【0034】

【化13】



【0035】化合物8 (0.0500g 0.000159mol)、NH₂-β-CyD (0.362g, 0.000319mol)、縮合剤として1-エチル1-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド・HCl (0.245g 0.001281mol) をフラスコに入れ、液体窒素で冷却し、ピリジン(2.00ml) を添加した後、脱気し室温で1時間反応を行った。水に溶解し、残渣を0.2 μm のメンブレンフィルターで濾別し、濾液を濃縮後、HPLCカラムクロマトグラフィー(Chromatorex ODS BU0005MT, 5.0ml/min 10%CH₃CN/H₂O) に供し分離した。黄色結晶のシクロデキストリン誘導体9 (0.0460g) を48% の収率で得た。

収率 48%

mp 175°C (decomp.) (プリズム晶：アセトニトリル、水)

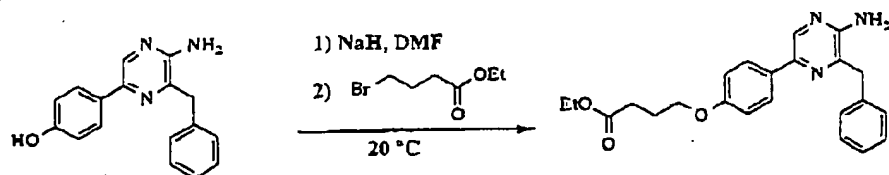
UV (1/30 pH 8.3 phosphate) λ max nm (ε) 418 (2700), 340 (5200), 268 (14100)

IR (KBr) 3400, 2900, 1640, 1155, 1080, 1030 cm⁻¹¹H NMR (D₂O with 1N TFA 10 μl) δ (J)=2.60-5.20 (56H m CyD CH₂CH₂CH₂O), 7.26 (2H d 8 ph), 7.41 (1H s C H), 7.60 (2H d 9 ph), 8.05 (1H s CH)FABMS m/z 1429 [M+1]⁺

実施例8

【0036】

【化14】



【0037】化合物10 (1.12g, 0.00403mol) をDMF (2.5ml) に溶解、氷冷水素化ナトリウム (0.211g, 0.00598mol) を添加した。水素発生後エチル-4-ブロモ-n-ブチレート (0.870ml, 0.00605mol) を添加し室温で3時間反応させた。水中に反応溶液を添加し、不溶化したものをDMF に溶解し、塩化メチレン/水で分液した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢エチル:ヘキサン=1:2) により精製を行い、酢酸エチルより結晶化した。収率53%でエチルエステル体11 (0.849g) の黄色結晶を得た。

収率 53%

mp 107-108°C (プリズム晶: 酢酸エチル)

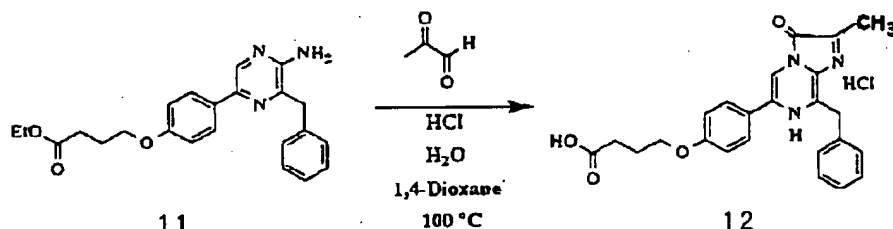
UV (MeOH) λ_{\max} nm (ϵ) 349 (10280), 280 (23010)
 IR (KBr) 3350, 2950, 1720, 1620, 1510, 1450, 1520, 1380, 1280, 1250, 1220, 1190, 1020 cm^{-1}
 ^1H NMR (CDCl_3) δ (J)=1.26 (3Ht 7CH₃), 2.10-2.20 (2H m CH₂CH₂CH₂), 2.54 (2Ht 7O=CCH₂CH₂), 4.06 (2H t 6CH₂CH₂O), 4.10-4.30 (4H m phCH₂, CH₃CH₂), 4.30-4.40 (2H br, NH₂), 6.97 (2H d 9 ph), 7.20-7.40 (5H m ph), 7.86 (2Hd 9 ph), 8.32 (1H s CH)

SIMS m/z 392 [M+1]⁺

実施例9

【0038】

【化15】



【0039】化合物11 (1.00g 0.00255mol) に、1,4-ジオキサン20mlに溶解し、水10ml, 1N塩酸 (12.7ml, 0.0127mol) を加えた後、ピルビックアルデヒド (0.585ml, 0.00383mol) を添加した。100°Cで2.5時間反応させた後、氷冷し、精製した結晶を濾別し、セレンテラジン類縁体塩酸塩12 (0.820g) の黄色結晶を71%の収率で得た。

収率 71%

mp 162°C (decomp.) (プリズム晶: 1,4-ジオキサン、水)

UV (MeOH) λ_{\max} nm (ϵ) 429 (7660), 351 (5370),

262 (23140)

IR (KBr) 2800, 1710, 1660, 1600, 1580, 1500, 1260, 1160, 1040 cm^{-1}

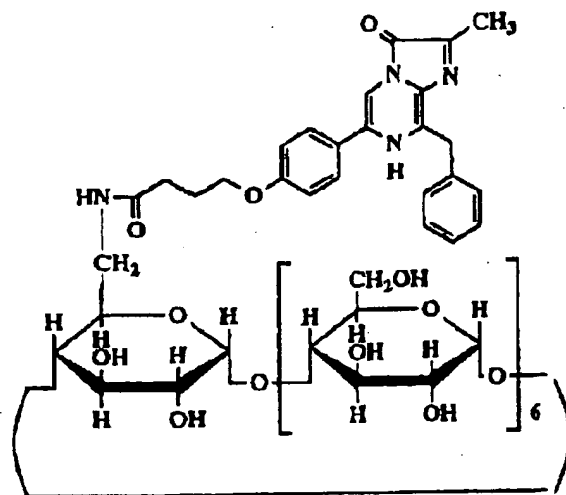
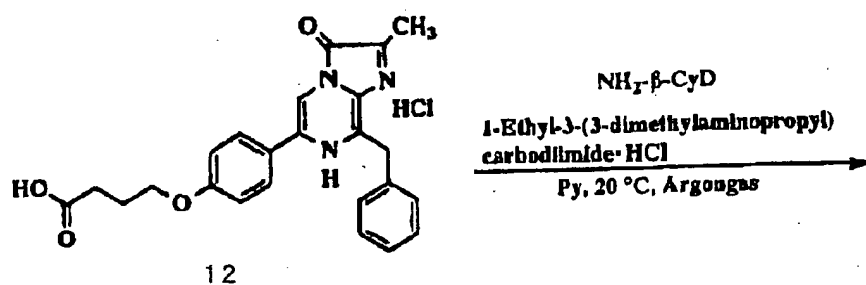
^1H NMR (CD_3OD) δ (J)=2.30-2.60 (2H m CH₂CH₂CH₂), 2.51 (3H s CH₃), 4.06 (2H t 6CH₂CH₂O), 7.15-7.55 (5H m ph), 7.85 (2H d 9 ph), 8.41 (1H s CH)

SIMS m/z 418 [M-(HCl)+1]⁺

実施例10

【0040】

【化16】



【0041】化合物12 (0.0500g 0.000110mol)、 NH_2 - β -CyD (0.250g, 0.000220mol)、縮合剤として1-エチル 1-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド・HCl (0.169g 0.000881mol)をフラスコに入れ、液体窒素で冷却し、ピリジン(2.00ml)を添加した後、脱気し室温で3.5時間反応を行った。水に溶解し、残渣を0.2 μm のメンブレンフィルターで濾別し、濾液を濃縮後、HPLCカラムクロマトグラフィー(Chromatorex ODS BU0005MT, 5.0ml/min 16% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$)に供し分離を行い黄色結晶のシクロデキストリン誘導体13 (0.0572g)を34%の収率で得た。

収率 34%

mp 185°C (decomp.) (プリズム晶: アセトニトリル、水)

UV (1/30 pH 8.3 phosphate) λ_{max} nm (ϵ) 340 (510), 275 (12200)

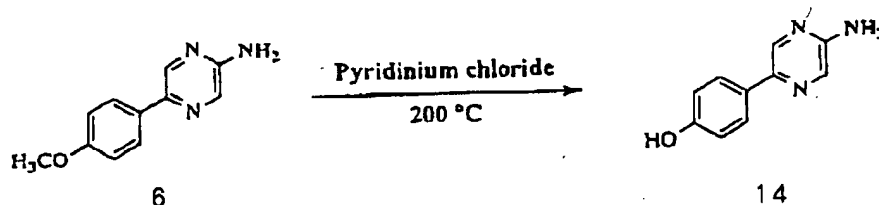
IR (KBr) 3400, 2950, 1640, 1155, 1080, 1030 cm^{-1}

FABMS m/z 1533

実施例 11

【0042】

【化17】



【0043】化合物6 (2.50g 0.00124mol)、ピリジニウムクロライド(12.5g, 0.0621mol)をフラスコに入れ、200 ~ 210 °Cに30分間保ち室温にもどした後、水、酢酸エチルを加え、炭酸水素ナトリウムで中和し、酢酸エチルで抽出を行った。飽和食塩水、硫酸マグネシウム、硫酸ナトリウムで脱水、濃縮後、酢酸エチル、ヘキサンより結晶化した。赤茶色結晶のアミノ体14 (1.73g)を

収率74%で得た。

収率 74%

mp 210-211°C (プリズム晶: 酢酸エチル、ヘキサン)

UV (MeOH) λ_{max} nm (ϵ) 352 (6040), 280 (20770)

IR (KBr) 3450, 3300, 3200, 1630, 1605, 1595, 1510, 1485, 1440, 1385, 1265, 1240 cm^{-1}

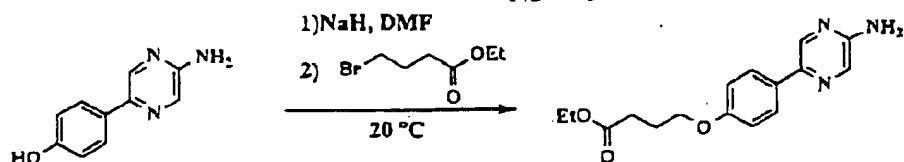
^1H NMR (CD_3OD) δ (J)=6.85(2H d 8 ph), 7.85 (2H d 8

ph), 7.95 (1H s CH), 8.24 (1H s CH)

実施例12

【0044】

【化18】



14

【0045】化合物14 (1.00g, 0.00534mol) をDMF (20.0ml) に溶解、氷冷後、NaH (0.270g, 0.00694mol) エチル-4-ブロモ-n-ブチレート (1.91ml, 0.0134mol) を添加し、室温で12時間反応させた。塩化メチレン/水で分液し、脱水、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1) に供し収率72%で山色結晶のエチルエステル体15 (1.16g) を得た。

収率 72%

mp 96-97°C (プリズム晶: 酢酸エチル、ヘキサン)

UV (MeOH) λ_{\max} nm (ϵ) 351 (7280), 281 (25230)

15

IR (KBr) 3400, 3200, 2800, 1720, 1640, 1500, 1460, 1420, 1380, 1240, 1200 cm^{-1}

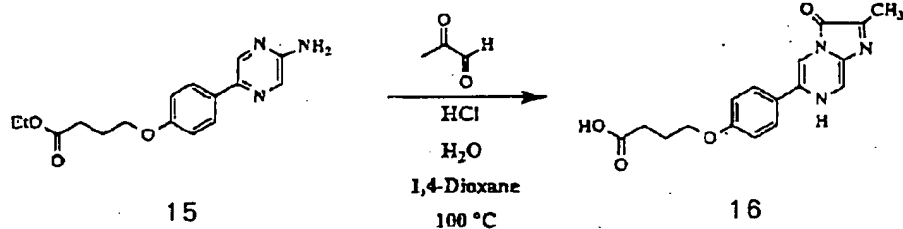
^1H NMR (CDCl_3) δ (J)=1.26 (3H t 7 CH_3), 2.10-2.20 (2H m $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.53 (2H t 7 O=CCH₂CH₂), 4.05 (2H t 6 CH_2Oph), 4.15 (2H q 7 CH_3CH_2), 4.40-4.70 (2H br, NH_2), 6.96 (2H d 9 ph), 7.79 (2H d 8.5 ph), 8.03 (1H s CH), 8.39 (1H s CH)

SIMS m/z 302 [$\text{M}+1$]⁺

実施例13

【0046】

【化19】



15

1,4-Dioxane
100 °C

16

【0047】化合物15 (1.00g 0.00332mol) に、1,4-ジオキサン (20ml)、水 (10ml) に溶解し、5N 塩酸 (6.64ml, 0.00332mol)、ピルビクアルデヒド (0.760ml, 0.00498mol) を添加し、100 °C で1時間反応させた。反応溶液を減圧濃縮し、水、アセトニトリルに溶解し、ODS カラムクロマトグラフィー (5-30% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) に供し、黄色結晶のカルボン酸体16 (0.368g) を収率34% で得た。

収率 34%

mp 205°C (プリズム晶: メタノール)

UV (MeOH) λ_{\max} nm (ϵ) 430 (4640), 355 (3300), 263 (12090)

IR (KBr) 3450, 2900, 1720, 1570, 1510, 1260, 1195, 1140 cm^{-1}

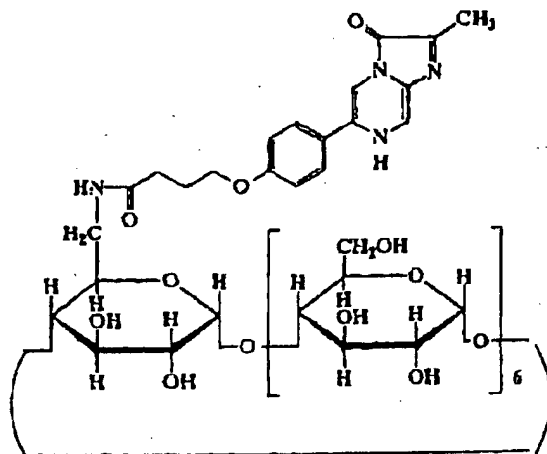
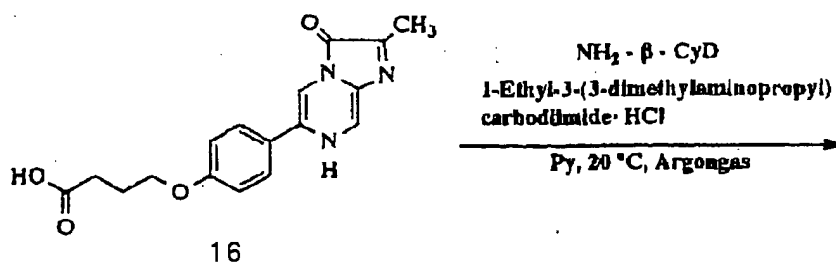
^1H NMR (CD_3OD) δ (J)=2.00-2.20 (2H m $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.44 (3H s CH_3), 2.50 (2H t 7 O=CCH₂), 4.09 (2H t 6 CH_2O), 7.08 (2H d 9 ph), 7.60-7.70 (3H m ph, CH), 7.91 (1H s CH)

SIMS m/z 328 [$\text{M}+1$]⁺

実施例14

【0048】

【化20】



【0049】化合物16 (0.0500g 0.000153mol)、 $\text{NH}_2\text{-}\beta\text{-CyD}$ (0.347g, 0.000305mol)、縮合剤として1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド・HCl (0.234g 0.001221mol)をフラスコに入れ液体窒素で冷却し、ピリジン(2.00ml)を添加した後、脱気し室温で3.5時間反応を行った。水に溶解し、残渣を0.2 μm のメンブレンフィルターで濾別し、濾液を濃縮後、HPLCカラムクロマトグラフィー(Chromatorex ODS BU0005MT, 5.0ml/min 7% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ -10% $\text{CH}_3\text{CH}/\text{H}_2\text{O}$)に供し分離を行った。黄色結晶のシクロデキストリン誘導体17 (0.230g)を104%の収率で得た。

収率 104%

mp 205°C (decomp.) (プリズム晶: アセトニトリル、水)

UV (1/30 pH 8.3 phosphate) λ_{max} nm (ϵ) 396 (4000), 345 (6300), 273 (16400)

IR (KBr) 3400, 2900, 1640, 1250, 1155, 1080, 1030 cm^{-1}

^1H NMR (D_2O) δ (J)=2.05-4.80 (51H m $\beta\text{-CyD}$ $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, CH_3), 4.80-5.60 (7H manomeric), 7.17 (2H d 9 ph),

8.02 (2H d 9 ph), 8.21 (1H s CH), 8.73 (1H s CH)
FABMS m/z 1443 [$\text{M}+1$] $^+$

【0050】試験例1

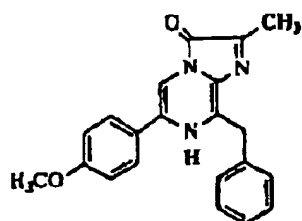
実施例で合成したシクロデキストリン誘導体4及び5のリン酸緩衝液中及びジメチルホルムアミド(DMF)中での化学発光を測定した。結果を図1(リン酸緩衝液中)及び図2(DMF中)に示す。尚、比較のため、下記の化合物21及び22の結果も併せて示した。尚、化学発光の測定は以下の要領で行った。

発光測定の操作

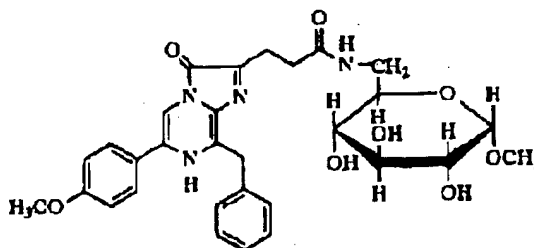
化学発光を測定する対象の化合物をメタノール、水あるいはメタノール-水の混合液に溶解し、 5×10^{-4} M濃度の溶液を調整する。この溶液20マイクロリットルを酸素飽和の1/30M pH 8.3 リン酸緩衝液(0.98ml)または酸素飽和のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(0.98ml)に添加し、30°C下でアロカルミネッセンスリーダーB LR-3(アロカ社)を用い、発光量を経時的に測定した。なお、発光量は相対的値である。

【0051】

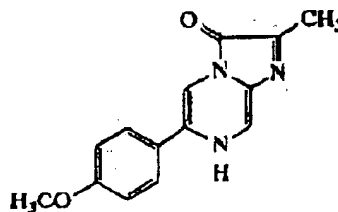
【化21】



21



22



23

【0052】試験例2

実施例で合成したシクロデキストリン誘導体13のリン酸緩衝液中での化学発光を試験例1と同様にして測定した。結果を図3に示す。尚、比較のため、上記化合物21の結果及びシクロデキストリン誘導体5の結果も併せて示した。

【0053】試験例3

実施例で合成したシクロデキストリン誘導体9及び17のリン酸緩衝液中での化学発光を試験例1と同様にして測定した。結果を図4に示す。尚、比較のため、下記の化合物23の結果も併せて示した。

【0054】

【化22】

【0055】シクロデキストリン誘導体5、9及び17、並びに化合物21及び23の化学発光に関する各種特性を以下の表1にまとめる。

【0056】

【表1】

化合物番号	9	5	17	21	23
発光量子収率 $\times 10^2$	1.92	1.09	0.51	0.20	0.17
アミド体の収率	49	43	41	60	27
一重項励起収率 $\times 10^4$	23	17	5	17	13
蛍光収率 $\times 10^2$	17	15	23	2	5

【0057】

【発明の効果】本発明によれば、新規な発光性のシクロデキストリン誘導体及びその合成中間体を提供できる。この発光性のシクロデキストリン誘導体は、これまでに無かった新しい性質のシクロデキストリン誘導体である。更に、本発明の発光性のシクロデキストリン誘導体は、工学、生物学、医学、化学等の多分野における利用が考えられ、産業及び学術面での多大な貢献が期待される。

【図面の簡単な説明】

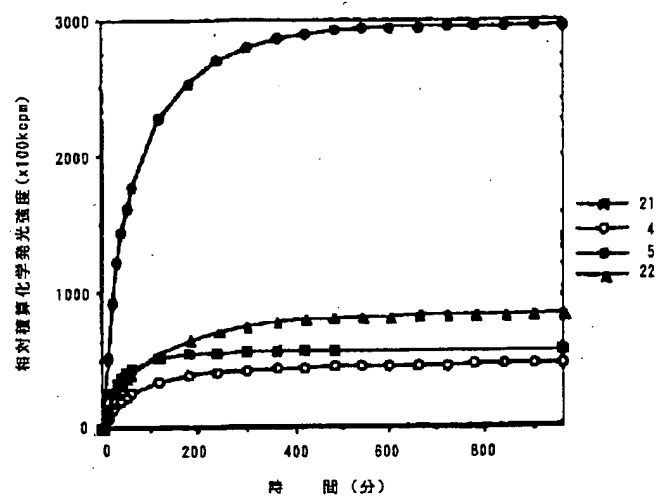
【図1】 シクロデキストリン誘導体4及び5のリン酸緩衝液中での化学発光の測定結果。

【図2】 シクロデキストリン誘導体4及び5のジメチルホルムアミド（DMF）中での化学発光の測定結果。

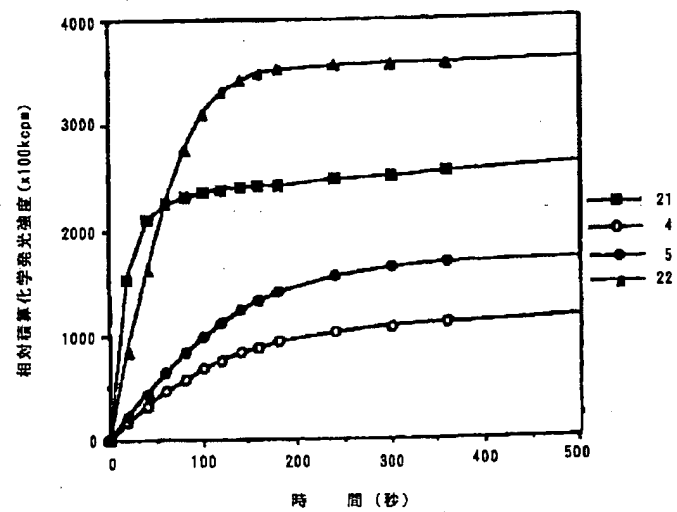
【図3】 シクロデキストリン誘導体13のリン酸緩衝液中での化学発光の測定結果。

【図4】 シクロデキストリン誘導体9及び17のリン酸緩衝液中での化学発光の測定結果。

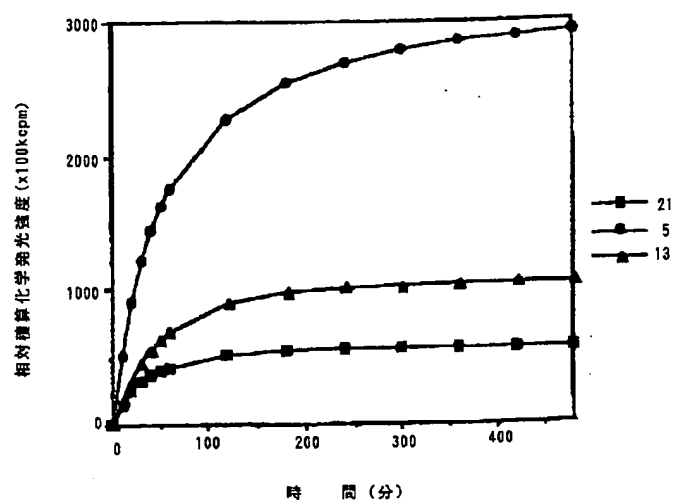
【図1】



【図2】



【図3】



【図4】

